

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

POUR

N° 1002

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Laurent LAINE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 19 juin 1943, à Arcueil (Val-de-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'HEPARINOTHERAPIE
PAR LA VOIE SOUS-CUTANEE

A propos de 100 observations

Président : M. J. DI MATTÉO, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNO 1883

THESE

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Laurent LAINE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 19 juin 1943, à Arcueil (Val-de-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

196

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'HEPARINOTHERAPIE
PAR LA VOIE SOUS-CUTANEE

A propos de 100 observations

Président : M. J. DI MATTÉO, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1902

PAR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

PAR

LE DOCTEUR LAURENT

Docteur en Médecine

et de Pharmacie

1902

Présentée à l'Université de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HÉPARINOTHÉRAPIE PAR LA VOIE SOUS-CUTANÉE

A propos de 100 observations



RECEIVED 17 MAY 1902

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF LEIDEN
17 MAY 1902

La maladie thrombo-embolique est responsable actuellement de cinquante-cinq pour cent des décès survenant entre quarante-cinq et soixante-cinq ans. C'est dire l'importance que doit prendre une thérapeutique anticoagulante capable d'intervenir sur tous les types d'hypercoagulabilité.

Nous avons projeté d'étudier ici cent dossiers de malades traités dans le Service de Monsieur le Professeur DI MATTÉO.

Dans une première partie, nous rappellerons les mécanismes de la coagulation et les principales propriétés de l'héparinate de calcium et, dans une seconde partie, nous nous attacherons à l'étude des observations des cent malades retenus.

RAPPEL DES MECANISMES DE LA COAGULATION PROPRIETES DE L'HEPARINATE DE CALCIUM

I. — Rappel des mécanismes de la coagulation du sang

Nous nous contenterons de rappeler les données essentielles de la physiologie de la coagulation.

On peut dire que la formation d'un caillot de fibrine est le résultat d'interactions enzymatiques qui se développent en trois étapes successives.

a) La constitution des thromboplastines

Celle-ci est le résultat d'interactions de sept facteurs jouant le rôle d'enzymes. Ces sept facteurs sont : les facteurs III, V, VIII, IX, X, XI et XII.

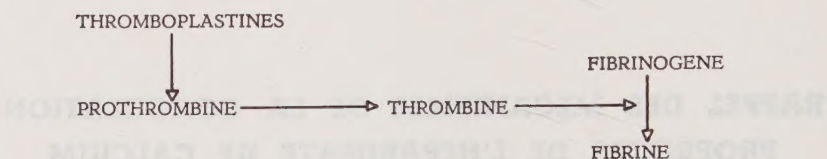
b) La transformation de la prothrombine en thrombine

Au cours de cette réaction, la prothrombine (qui est une glycoprotéine synthétisée par le foie) est transformée par protéolyse en thrombine, sous l'action des thromboplastines.

c) La transformation du fibrinogène en fibrine

Le fibrinogène, protéine plasmatique d'origine hépatique, est hydrolysé en fibrine sous l'action de la thrombine.

Cette succession d'étapes peut être résumée par le schéma suivant :



II. — Mode d'action de l'héparine

En pratique, on dispose de deux types de produits susceptibles d'inhiber ou de ralentir ces mécanismes de la coagulation : ce sont les antivitamines K et les hépariniques.

Nous allons rappeler succinctement le mode d'action de l'héparine.

L'héparine est un mucopolysaccharide soufré qui acquiert une activité anticoagulante en présence d'un cofacteur plasmatique de nature protéique. *Cet ensemble (héparine-cofacteur) agit sur les deux premières étapes de la coagulation.*

Au niveau de la *première étape* (la formation des thromboplastines), le complexe déprime les facteurs II, V, VIII, IX, XI et XII, avec une priorité pour les deux derniers (c'est-à-dire les facteurs P.T.A. et Hageman).

Au niveau de la *deuxième étape*, le complexe exerce son action *principale*, qui est la neutralisation de la thrombine avant même que celle-ci ait pu hydrolyser le fibrinogène en fibrine.

En résumé, l'héparine exerce deux actions sur la coagulation :
— une *inhibition de la thrombine*, qui est une *action immédiate* ;
— une *neutralisation progressive des facteurs thrombogènes*, qui est une action plus tardive.

III. — L'héparinate de calcium administrable par voie sous-cutanée

L'héparine habituellement utilisée (dont nous venons de rappeler le mode d'action) est un héparinate de sodium. Cette propriété devient un inconvénient majeur lorsqu'on désire abandonner l'administration par la voie veineuse, car l'héparinate de sodium, s'il est injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané, fixe le calcium tissulaire. Or, on sait depuis les travaux de CHAMBERS que cet ion calcium est un élément fondamental de la substance intercellulaire. Sa mobilisation accroît considérablement la perméabilité vasculaire. Il s'ensuit donc une *tendance accrue aux hématomes* et une *résorption accélérée de l'anticoagulant* (donc une diminution de la période d'hypocoagulabilité).

Ces deux inconvénients sont évités en utilisant un sel de calcium.

En dehors de cette propriété essentielle, l'héparinate de calcium (qui peut donc être administré par voie sous-cutanée) possède toutes les propriétés de l'héparine.

L'héparinate de calcium administré par voie sous-cutanée permet *un étalement de douze heures de la période d'hypocoagulabilité* efficace et permet de réduire la concentration sanguine de l'héparine qui serait obtenue en cas d'administration par la voie veineuse.

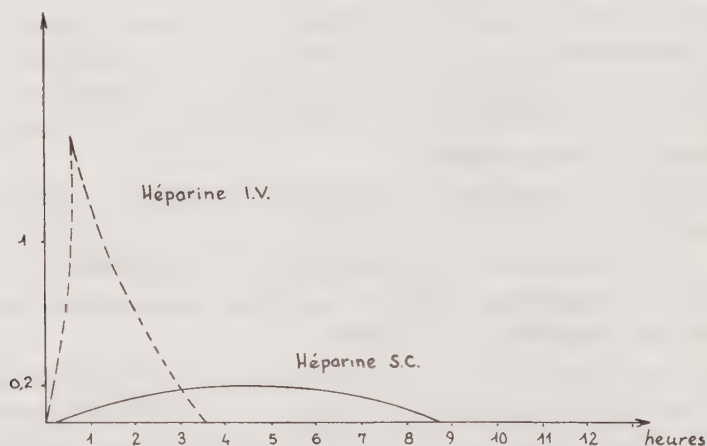
Ainsi en témoignent les courbes suivantes qui expriment l'héparinémie après des injections d'héparine par voie sous-cutanée et par voie veineuse.

Du point de vue pratique, l'héparinate de calcium administrable par la voie sous-cutanée se présente sous forme d'ampoules de 1 ml contenant 25.000 U.I. d'héparinate de calcium par millilitre.

Il n'existe pas de posologie standard. En pratique, les injections doivent être réalisées avec une seringue spéciale graduée en dixièmes de millilitre montée d'une aiguille de 5/10^e de millimètre. L'injection doit être pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané (par exemple, dans la paroi abdominale).

On pratique une *première injection standard* de 0,1 millilitre pour 10 kg de poids corporel et on pratique un premier contrôle biologique six heures après cette première injection.

Héparinémie
UI/ml de plasma



La *deuxième injection* est pratiquée douze heures après la première et sa posologie est adaptée en fonction des résultats du laboratoire.

Enfin, il convient de rappeler certaines *précautions indispensables* qui doivent être prises si un traitement par un autre médicament anticoagulant suit ou précède le traitement par l'héparinate de calcium.

Lorsqu'on fait prendre le relais de l'héparinate de calcium par les A.V.K., il faut procéder de la façon suivante :

<i>Jours</i>	<i>Matin</i>	<i>Soir</i>
J (— 2)	Dose habituelle d'héparine	Dose habituelle d'héparine + 1/2 dose d'entretien d'A.V.K.
J (— 1)	Dose habituelle d'héparine + 1/2 dose d'A.V.K.	1/2 dose d'héparine + 1/2 dose d'A.V.K.
J	1/2 dose d'héparine + 1/2 dose d'A.V.K.	1/2 dose d'A.V.K.
J (+ 1)	1/2 dose d'A.V.K. et contrôles biologiques	Dose d'A.V.K. en fonction des résultats

Lorsque l'héparine sous-cutanée prend le relais d'un traitement oral par les A.V.K. (syndrome prémonitoire chez un coronarien par exemple), il est recommandé d'agir de la façon suivante :

Si le taux de prothrombine est supérieur à 50 %, on agit comme si le malade ne recevait pas d'anticoagulants auparavant. S'il est inférieur à 50 %, il faut réduire la posologie de 0,2 ml par injection.

Lorsque, enfin, l'héparine sous-cutanée prend le relais de l'héparine intra-veineuse, il est recommandé de diminuer la posologie d'héparinate de calcium de 0,2 ml pour la première injection et d'arrêter la perfusion d'héparinate de sodium dix minutes après la première injection sous-cutanée.

Enfin, rappelons que le sulfate de protamine est, comme pour l'héparinate de sodium veineux, l'antidote de l'héparinate de calcium.

Nous allons maintenant étudier les dossiers de cent malades, pris au hasard dans la liste de ceux qui ont reçu de l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée.

Ces cent malades ont été traités dans le Service de Monsieur le Professeur DI MATTÉO, à l'Hôpital Necker.

GENERALITES

Nous allons tout d'abord étudier les malades et les affections pour lesquelles ils ont été mis à l'héparinate de calcium.

I. — Généralités concernant les malades

Nous envisagerons ici l'âge, le sexe et les antécédents pathologiques de ces 100 malades.

a) Age

Il est possible de répartir les 100 malades en sept tranches de dix années chacune :

— 11 à 20 ans :	2 malades
— 21 à 30 ans :	2 »
— 31 à 40 ans :	12 »
— 41 à 50 ans :	14 »
— 51 à 60 ans :	26 »
— 61 à 70 ans :	21 »
— 71 à 80 ans :	13 »

b) Sexe

Sur 100 malades, il y avait :

- 61 hommes
- 39 femmes

c) Antécédents pathologiques

Nous avons relevé les antécédents pathologiques de ces malades qui étaient susceptibles de constituer, sinon une contre-indication, du moins une raison d'apporter une prudence toute particulière dans l'emploi d'une médication anticoagulante.

- *Ulcères gastro-duodénaux : 4 cas*

Ces 4 malades ont reçu de l'héparinate de calcium pour des raisons différents (deux infarctus du myocarde, une oblitération artérielle aiguë, une péricardite traitée quarante-huit heures avec un diagnostic d'infarctus).

Trois de ces malades ont reçu une dose probatoire conforme à la dose classique. Un seul a reçu une dose probatoire inférieure d'emblée de 0,1 ml, en raison de la jeunesse de son ulcère.

Dans aucun cas, les malades n'ont reçu de traitement anti-ulcéreux en même temps que le médicament anticoagulant. *Aucun incident n'a été noté en cours de traitement* et le résultat, tant clinique que biologique, a été satisfaisant.

- *Hernies hiatales : 6 cas*

Il faut d'abord noter que deux de ces hernies hiatales avaient saigné macroscopiquement à l'occasion d'un traitement antérieur par les antivitamines K.

Cinq de ces 6 malades ont reçu d'emblée une *dose probatoire* inférieure de 0,1 ml. Leur coagulation a été maintenue juste au double de celle du témoin. Le sixième malade a reçu une dose probatoire conforme à la dose type.

Les 6 malades ont *parfaitement supporté* le traitement par l'héparinate de calcium.

- *Accidents des anticoagulants : 7 cas*

Il s'agit ici de malades qui avaient présenté des accidents divers lors de traitements antérieurs par les anticoagulants (hépa-

rine ou antivitamines K). Ces malades avaient présenté deux réactions allergiques, un mélæna, une épistaxis, une hématurie et deux saignements de hernie hiatale. Dans les cas d'épistaxis, de mélæna et d'hématurie, l'absence de lésion organique avait été vérifiée par les examens complémentaires appropriés.

Quatre de ces malades (ceux qui avaient présenté le mélæna, l'épistaxis et les saignements de hernie hiatale) ont reçu d'emblée une dose probatoire inférieure de 0,1 ml par rapport à la dose classique. Les 3 autres malades ont reçu une dose probatoire conforme.

Dans les 7 cas, le résultat a été satisfaisant. On a maintenu la coagulation juste au double de celle du témoin.

• *Antécédents d'allergie : 7 cas*

Il s'agit de 5 malades qui avaient des antécédents d'allergie cutanée (mais sans rapport avec un traitement anticoagulant antérieur) et de 2 asthmatiques légers.

Ces 7 malades ont reçu une dose probatoire conforme à la dose classique. Le résultat clinique a été satisfaisant.

Mais on doit noter que 2 malades ont présenté des *placards érythémateux* pendant le traitement par l'héparinate de calcium.

• *Insuffisance hépatique : 4 cas*

Il s'agissait d'insuffisances hépatiques avec des tests biologiques perturbés, la plupart post-éthyliques.

Deux de ces malades ont reçu une dose probatoire d'emblée inférieure de 0,1 ml par rapport à la dose classique. Les 2 autres ont reçu une dose conforme à la dose classique.

Le traitement a été efficace, mais il est important de noter que, dans les 4 cas (même pour les malades ayant reçu une dose d'emblée inférieure), les tests biologiques ont montré une hypersensibilité à l'anticoagulant et il a fallu encore *réduire la posologie* de ces 4 malades pour ne pas avoir une hypocoagulabilité excessive. Les résultats cliniques ont été satisfaisants.

- *Obésité : 16 cas*

Sept de ces malades ont reçu une dose probatoire conforme à la dose classique et les 9 autres ont reçu une dose d'emblée inférieure.

Il est important de noter qu'à la suite des contrôles biologiques, il a fallu *diminuer* les doses de *11 malades* (5 de ceux qui avaient reçu une dose probatoire conforme et 6 de ceux qui avaient déjà commencé leur traitement avec une posologie réduite). Dans pratiquement les trois quarts des cas, il a fallu réduire la posologie d'héparinate de calcium.

- *Hypertension artérielle : 15 cas*

Deux hypertendus seulement ont reçu une dose d'emblée inférieure en raison des chiffres élevés de leur hypertension artérielle. Leur coagulation a été maintenue juste au double de celle du témoin. Les 13 autres ont reçu une dose probatoire conforme à la dose typique. Le résultat clinique a été satisfaisant.

- *Grossesse concomitante : 1 cas*

Une des malades traitées était enceinte de six mois. Elle a reçu de l'héparinate de calcium en raison d'une embolie cérébrale consécutive à son rétrécissement mitral en arythmie complète.

La dose probatoire a été d'emblée inférieure de 0,1 ml par rapport à la dose classique. Aucun incident ne s'est produit au cours du traitement. La malade n'ayant pas été revue après sa sortie du service, il est impossible d'apporter de précision sur les suites obstétricales.

* *

L'étude des antécédents pathologiques des 100 malades traités par l'héparinate de calcium permet de dégager un certain nombre de remarques :

1° Les malades qui présentaient un ulcère gastro-duodénal ou une hernie hiatale ont parfaitement supporté le traitement.

Plus de la moitié cependant (6 sur 10) avaient reçu par prudence une dose d'emblée inférieure et on s'est tenu à une hypo-coagulabilité juste double de celle du témoin.

2° Les malades qui avaient fait une réaction lors de traitements anticoagulants antérieurs ont cette fois parfaitement supporté le traitement.

3° En ce qui concerne les malades qui présentaient un *terrain allergique*, près d'un tiers d'entre eux (2 sur 7) a de nouveau fait une réaction allergique.

4° En ce qui concerne les *obèses*, contrairement à ce qui est recommandé, la dose probatoire classique de 0,1 mg pour 10 kg de poids corporel s'est avérée *excessive*, puisque dans *près de trois quarts* des cas, il a fallu, au vu des tests biologiques, diminuer la posologie de ces malades.

5° *Dans tous les cas d'insuffisance hépatique*, il faut d'emblée commencer le traitement avec une *posologie réduite*, puisqu'il nous a fallu diminuer les doses de nos 4 malades.

Au total, il ne semble pas exister de contre-indication absolue à l'emploi de l'héparinate de calcium. Il convient seulement de se montrer prudent dans l'administration du médicament dans tous les cas que nous avons cités et tout particulièrement chez les *insuffisants hépatiques* et les *obèses*, chez qui on aura intérêt à commencer d'emblée par une dose inférieure à la dose classique.

II. — Généralités concernant les affections traitées

Nous allons maintenant passer en revue les affections qui ont nécessité la mise de ces 100 malades à l'héparinate de calcium.

Parmi ces affections, il est possible de dégager six grandes catégories :

a) Affections coronariennes : 48 cas

Dans cette catégorie, il est possible de distinguer deux sous-groupes :

• *Infarctus du myocarde* : 28 cas

Dix de ces 28 malades ont été traités d'emblée par l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée, tandis que les 18 autres recevaient d'abord de l'héparine intra-veineuse pendant une durée variable (mais jamais plus de dix jours) qui était ensuite relayée par l'héparine sous-cutanée. Disons tout de suite que les résultats cliniques nous ont paru identiques dans les 2 cas, mais que l'administration d'héparine intra-veineuse en début de traitement a conduit à diminuer les doses d'héparine sous-cutanée par rapport aux doses classiques.

La *durée* du traitement de ces 28 malades a été variable : 4 ont été traités moins de huit jours (ils avaient reçu de l'héparine intra-veineuse juste avant), 19 ont été traités pendant une période de une à trois semaines et 5 ont été traités plus de vingt et un jours (en raison de la persistance des sténocardies).

Sans préjuger du chapitre qui sera consacré à l'étude des résultats, nous pouvons déjà signaler que le traitement de ces 28 infarctus a été efficace dans tous les cas. Le vingt-huitième malade est décédé au troisième jour de l'évolution par fibrillation ventriculaire, ce qui ne permet pas de juger de l'action de l'héparinate de calcium dans ce cas.

• *Insuffisance coronarienne sévère* : 20 cas

Il s'agit de malades dont les douleurs coronariennes étaient devenues rebelles aux traitements vaso-dilatateurs habituels.

Deux de ces malades ont été traités moins de huit jours (l'un en raison d'un soupçon de péricardite qui a fait arrêter les anticoagulants et l'autre en raison de la survenue d'un infarctus postérieur au troisième jour de traitement et qui a été mis à l'héparine intra-veineuse). Seize malades ont été traités de une à trois

semaines et 5 ont été traités plus de vingt et un jours (en raison de la persistance de leurs sténocardies).

Tous ces 20 malades ont reçu d'emblée de l'héparine sous-cutanée.

Enfin, nous pouvons dès maintenant noter que le traitement a été parfaitement efficace dans 15 cas. Quatre malades ont continué à présenter des crises douloureuses et une malade a développé un infarctus au troisième jour du traitement.

b) Affections thrombo-emboliques : 20 cas

Il s'agit des manifestations autres que les coronarites. Nous avons distingué deux sous-groupes :

- *Phlébites isolées* : 2 cas

Un de ces malades a été traité huit jours par l'héparine sous-cutanée et l'autre dix jours. Tous deux ont reçu ensuite des anti-vitamines K. Le traitement a été satisfaisant

- *Embolies pulmonaires* : 18 cas

Cinq étaient des embolies pulmonaires post-phlébitiques et les 13 autres avaient des causes diverses (2 post-chirurgicales et 1 du post-abortum) ou des causes imprécisées malgré une recherche étiologique.

Deux malades ont reçu de l'héparinate de calcium pendant moins de huit jours (relayé au septième jour par les antivitamines K). Treize malades ont été traités pendant une période de huit à vingt et un jours et 4 ont été traités plus de vingt et un jours.

Le résultat clinique a été satisfaisant pour 17 de ces malades. La dix-huitième malade a fait une embolie pulmonaire contro-latérale sous traitement.

c) Régularisation de troubles du rythme : 17 cas

Les troubles du rythme traités étaient soit apparemment idiopathiques, soit consécutifs à une valvulite mitrale. Ils ont été

réduits par choc électrique, sauf dans 2 cas où on a abandonné le projet de les choquer en raison d'une régularisation spontanée.

Onze malades ont été traités moins de huit jours (en général sept jours). Quatre ont été traités une dizaine de jours et 2 une quinzaine de jours.

Aucune manifestation embolique n'a été notée au décours de la régularisation.

d) Cardiopathies mitrales : **8 cas**

Il s'agit ici d'affections très variées, mais ayant en commun leur survenue chez des mitraux. On a noté :

- 3 embolies pulmonaires probables, mais non affirmées (ce qui explique pourquoi nous les avons isolées des autres embolies pulmonaires);
- 2 embolies cérébrales avec hémiplégie (dont l'une chez une femme enceinte);
- une thrombose auriculaire supposée ;
- une migration dans une artère rénale ;
- une thrombose de l'orifice mitral (sans valve).

e) Affections vasculaires périphériques : **5 cas**

On peut distinguer ici deux sous-groupes :

- *Occlusions artérielles aiguës* : **2 cas**

Un de ces deux malades a été traité moins de huit jours et l'autre quinze jours. Les résultats cliniques ont été satisfaisants.

- *Artériopathies chroniques* : **3 cas**

Ces 3 malades présentaient un syndrome artéritique rebelle aux autres thérapeutiques. La durée moyenne de leur traitement a varié entre une et trois semaines et le résultat a été satisfaisant.

f) Autres affections : 2 cas

Nous avons rangé dans ce chapitre 2 affections inclassables dans les catégories précédentes :

- un malade traité moins de quarante-huit heures pour une péri-cardite initialement étiquetée infarctus. L'évolution ultérieure n'a pas été gênée par ce début de traitement anticoagulant ;
- un malade ayant accusé une douleur précordiale intense avec état de choc passager, mais sans signes électriques pour qui on a finalement évoqué le diagnostic de dissection localisée. Il a reçu de l'héparinate de calcium pendant huit jours sans entraîner d'aggravation clinique.

MODALITES DES CONTROLES BIOLOGIQUES

Nous envisagerons plusieurs chapitres.

I. — Techniques de contrôle

Deux méthodes ont été utilisées, tantôt simultanément et tantôt séparément, pour contrôler la coagulation de ces 100 malades.

a) Temps de Howell

Le temps de Howell permet de mesurer le temps de recalcification plasmatique d'un échantillon de sang veineux prélevé sur citrate.

Chez un sujet normal, le temps de Howell est d'environ *2 minutes et 15 secondes*.

En pratique, on mesure le temps de Howell d'un témoin et celui du malade. Pour que l'hypoacoagulabilité du malade soit satisfaisante, il faut que son temps de Howell soit *compris entre le double et le triple de celui du témoin*.

b) Temps de coagulation

Très simple en apparence, ce test est en réalité délicat à pratiquer et finalement peu précis. Il consiste à mesurer le temps mis

par le sang pour coaguler dans un tube. Une hypocoagulabilité efficace est obtenue lorsque le temps de coagulation est compris entre 10 et 20 minutes.

Il présente cependant l'avantage de permettre un contrôle de la coagulation pouvant être pratiqué rapidement et à tout moment.

Les méthodes utilisées pour contrôler l'hypocoagulabilité des 100 malades étudiés ici ont été :

— Temps de Howell seul	53 cas
— Temps de coagulation associé au temps de Howell	44 »
— Temps de coagulation seul	13 »

II. — Rythme des contrôles biologiques

- 11 malades ont eu un contrôle quotidien ;
- 76 malades ont eu un contrôle bi ou tri-hebdomadaire ;
- 13 malades ont eu un contrôle hebdomadaire.

Il semble qu'en pratique un contrôle bi ou tri-hebdomadaire constitue la meilleure solution.

III. — Nombre d'injections

Chez les 100 malades étudiés, le rythme des injections sous-cutanées d'héparinate de calcium a été :

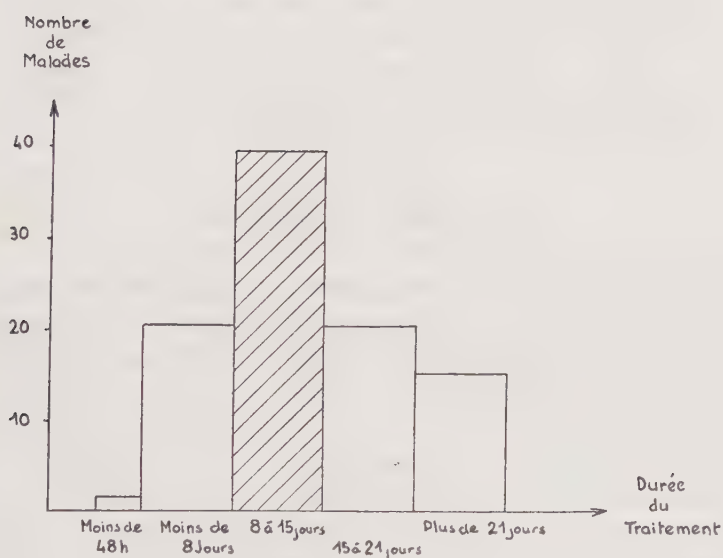
- deux par vingt-quatre heures pour 81 malades ;
- trois par vingt-quatre heures pour 19 malades.

Le rythme de trois injections par vingt-quatre heures ne semble avoir été dicté par aucune raison médicale particulière. La seule remarque que l'on puisse faire semble être que les injections tri-quotidiennes ont été plus souvent pratiquées dans les observations chronologiquement les plus anciennes.

IV. — Durée du traitement

La durée du traitement des 100 malades par l'héparinate de calcium a été évidemment variable :

— moins de quarante-huit heures	2 cas
— moins de huit jours	22 »
— huit à quinze jours	40 »
— quinze à vingt et un jours	21 »
— plus de vingt et un jours	15 »



Rappelons que les malades traités plus de vingt et un jours étaient atteints d'infarctus (5 cas), d'insuffisance coronarienne sévère (5 cas) et d'embolie pulmonaire (4 cas). La quinzième malade avait une embolie cérébrale.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Dans ce chapitre, nous envisagerons successivement :

- les doses probatoires administrées ;
- les résultats des premiers contrôles ;
- les corrections apportées à la posologie.

I. — Doses probatoires

La dose probatoire est, par définition, la première dose que l'on doit injecter au malade. Théoriquement, elle est de 0,1 ml pour 10 kg de poids corporel. A la suite des contrôles biologiques, cette dose probatoire doit être adaptée pour obtenir une hypocoagulabilité efficace.

En ce qui concerne les 100 malades que nous avons étudiés, les doses probatoires ont été variables :

— 59 malades ont reçu une dose conforme à la dose classique, c'est-à-dire 0,1 ml pour 10 kg de poids corporel à la première injection sous-cutanée d'héparinate de calcium ;

— 3 malades ont reçu une dose très légèrement supérieure à la dose classique, sans que l'on puisse discerner à la lecture de l'observation une raison médicale évidente à dépassement de la posologie typique ;

— 38 malades ont reçu une dose probatoire d'emblée inférieure, c'est-à-dire un nombre proportionnellement très important, puisqu'il représente plus d'un tiers des malades traités. Ceci

mérite que l'on recherche les raisons pour lesquelles un si grand nombre de malades a commencé son traitement avec une posologie réduite.

Nous avons donc repris les dossiers de ces 38 malades et nous avons relevé :

- 22 d'entre eux (c'est-à-dire près d'un tiers) avaient reçu juste avant l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée une cure plus ou moins longue (mais jamais supérieure à dix jours) d'héparine intra-veineuse (16 malades) ou un traitement (cette fois plus prolongé) par les antivitamines K (6 malades);
- 1 malade était porteur d'un ulcère gastrique de découverte récente et on a préféré entamer prudemment le traitement anticoagulant ;
- 3 malades étaient de grands obèses ;
- 2 étaient de grands hypertendus ;
- une malade était enceinte ;
- 5 étaient porteurs de hernie hiatale ;
- 2 avaient une insuffisance hépatique assez sévère ;
- enfin, un malade avait fait une épistaxis et un autre un mélæna à l'occasion d'un traitement antérieur par les anticoagulants.

Enfin, il faut noter qu'il y avait 6 obèses parmi les malades qui avaient été traités par l'héparine intra-veineuse juste avant leur mise à l'héparine sous-cutanée.

On doit noter dès maintenant que cette diminution initiale de la posologie de l'héparinate de calcium a été justifiée, puisque chez ces 38 malades, on a conservé cette posologie réduite dans 9 cas et on l'a encore diminuée secondairement dans 16 cas. Dans 13 cas seulement, il a fallu augmenter la dose d'anticoagulant. Autrement dit, *dans un tiers seulement des cas où la posologie avait été réduite d'emblée, il a fallu procéder à une augmentation secondaire des doses pour atteindre une hypocoagulabilité efficace.*

Donc, en ce qui concerne les doses probatoires, nous pouvons déjà évoquer ce qui constituera une de nos conclusions : *les doses probatoires classiques* (c'est-à-dire celles qui sont fournies par la formule de 0,1 ml pour 10 kg de poids corporel) *nous ont semblé un peu élevées.*

II. — Résultats des premiers contrôles biologiques

Le premier contrôle biologique a été pratiqué dans tous les cas six heures après la première injection sous-cutanée d'héparinate de calcium. Chez les 100 malades étudiés, nous avons relevé :

a) Une isocoagulabilité au premier contrôle : **44 cas**

Il est intéressant de noter ici que 21 de ces malades, c'est-à-dire près de la moitié, avaient reçu une dose probatoire inférieure à la dose classique. Nous verrons plus loin quelles corrections ont été apportées à la posologie.

b) Une hypocoagulabilité excessive : **25 cas**

C'est-à-dire un temps de Howell plus de trois fois plus long que celui du témoin ou un temps de coagulation supérieur à 20 minutes.

c) Une hypocoagulabilité satisfaisante : **31 cas**

C'est-à-dire un temps de Howell double ou triple du témoin ou un temps de coagulation compris entre 10 et 20 minutes.

III. — Conduite tenue à l'issue du premier contrôle

Nous allons relever ici les modifications qui ont été apportées à la posologie des 100 malades à la suite du premier contrôle biologique.

a) Cas des malades isocoagulables : **44 cas**

À l'issue du premier contrôle biologique, la dose administrée par voie sous-cutanée d'héparinate de calcium a été :

— *augmentée chez 26 malades* : cette augmentation a été de 0,1 ml.

Par la suite, l'hypocoagulabilité a été satisfaisante, avec un temps de Howell compris entre le double et le triple de celui du témoin ;

- *conservée chez 18 malades* : dans ces cas, on a attendu le second contrôle, sans que la raison de la divergence d'attitude n'apparaisse dans les observations.

b) Cas des malades trop hypocoagulables : **25 cas**

La dose d'héparinate de calcium a été :

- *diminuée de 0,1 ml chez 20 malades* : l'hypocoagulabilité a été ensuite satisfaisante ;
- *conservée chez 5 malades*, car le temps de Howell de ces malades était juste triple de celui du témoin.

c) Cas des malades dont l'hypocoagulabilité était satisfaisante : **31 cas**

Naturellement, chez ces 31 malades, la dose initiale a été conservée.

IV. — Résultats du second contrôle biologique

Le second contrôle biologique a eu lieu le plus souvent le lendemain de la première injection sous-cutanée d'héparinate de calcium, plus rarement deux jours plus tard.

Pour plus de clarté, nous allons envisager les résultats du deuxième contrôle biologique en fonction des corrections apportées à l'issue du premier.

a) Malades isocoagulables au premier contrôle : **44 cas**

Leur posologie avait été ensuite soit augmentée, soit conservée :

- *posologie augmentée (26 malades)* : le second contrôle a montré une hypocoagulabilité satisfaisante pour ces 26 malades ;

— *posologie conservée* (18 cas) : le deuxième contrôle a montré une hypocoagulabilité satisfaisante dans 4 cas. Dans les 14 autres cas, une hypocoagulabilité légèrement excessive s'est révélée et il a fallu diminuer légèrement la dose d'héparinate de calcium.

Ceci montre, dans plus d'un tiers des cas où on trouve une iso-coagulabilité au premier contrôle, qu'il ne faut pas se presser d'augmenter les doses puisqu'une hypocoagulabilité satisfaisante ou même excessive peut se démasquer dans les heures qui suivent.

b) Malades trop hypocoagulables au premier contrôle : 25 cas

La posologie a alors été conservée ou diminuée :

- *posologie diminuée* (20 cas) : le deuxième contrôle a montré une hypocoagulabilité satisfaisante ;
- *posologie conservée* (5 cas).

Rappelons que la posologie n'avait pas été tout de suite diminuée car le temps de Howell de ces 5 malades était juste triple de celui des témoins). Le deuxième contrôle a montré une hypocoagulabilité satisfaisante.

c) Malades bien hypocoagulables au premier contrôle : 31 cas

Leur posologie n'a bien sûr pas été modifiée.

Le second contrôle a montré des résultats variables :

- *isocoagulabilité au deuxième contrôle* (2 cas) : la posologie a été légèrement augmentée et tout est rentré dans l'ordre ;
- *hypocoagulabilité excessive au deuxième contrôle* (13 cas) : la posologie a été diminuée et tout est rentré dans l'ordre ;
- *hypocoagulabilité restée satisfaisante* (16 cas) : dans ce cas, la posologie a été conservée.

Nous allons tenter de regrouper tous ces résultats de contrôles biologiques et tous ces ajustements de posologie dans un tableau.

<i>Résultats du premier contrôle</i>	<i>Correction</i>	<i>Résultats du deuxième contrôle</i>	<i>Correction</i>
Isocoagulabilité (44 malades)	Augmentation (26 malades)	Hypocoagulabilité satisfaisante	Conservation
	Conservation (18 malades)	Hypocoagulabilité satisfaisante (4 malades)	Conservation
		Hypocoagulabilité excessive (14 malades)	Diminution
Hypocoagulabilité excessive (25 malades)	Diminution (20 malades)	Hypocoagulabilité satisfaisante (20 malades)	Conservation
	Conservation (5 malades)	Hypocoagulabilité satisfaisante	Conservation
Hypocoagulabilité satisfaisante (31 malades)	Conservation	Isocoagulabilité (2 malades)	Augmentation
		Hypocoagulabilité excessive (13 malades)	Diminution
		Hypocoagulabilité satisfaisante) (16 malades)	Conservation

En conclusion de ce chapitre consacré à l'étude des doses probatoires et de leurs ajustements, ainsi qu'aux résultats des contrôles biologiques, il est possible de dégager un certain nombre de remarques :

1° Les doses probatoires classiques (c'est-à-dire 0,1 ml par 10 kg de poids) nous ont semblé relativement trop élevées dans un assez grand nombre de cas puisque, sur l'ensemble des 100 malades, il a fallu, au cours du traitement (c'est-à-dire à l'issue des contrôles de mises en route), procéder à des modifications de posologie qui ont été des :

- augmentations dans 28 cas ;
- *diminutions* dans 47 cas ;
- conservations dans 25 cas seulement.

Autrement dit, dans près de la moitié des cas, il a fallu réduire la posologie.

Les raisons les plus fréquentes de cette diminution ont été :

- un traitement anticoagulant antérieur (ce qui est logique puisqu'une hypocoagulabilité existait déjà et surtout une dépression des facteurs formateurs de thromboplastines);
- une insuffisance hépatique ;
- une obésité (ce qui s'écarte de ce qui est recommandé puisqu'on conseille d'augmenter légèrement la dose chez les obèses ou de la fractionner en trois injections).

2° Il ne faut pas se presser de diminuer les doses ou de les augmenter en début de traitement.

En effet :

- dans *un tiers des cas*, une hypocoagulabilité excessive s'est dévoilée chez des malades isocoagulables au premier contrôle, sans qu'on ait modifié les doses d'anticoagulant ;
- dans *un cinquième des cas*, une hypocoagulabilité satisfaisante s'est dévoilée au second contrôle, alors que le premier contrôle avait montré une hypocoagulabilité légèrement excessive.

C'est dire l'importance capitale du second contrôle.

3° L'hypocoagulabilité obtenue après la période de mise en route du traitement s'est révélée *stable*.

- En effet, dans *8 cas seulement*, des modifications notables des résultats des contrôles biologiques se sont produits en cours de traitement.
- Dans 5 cas, une hypocoagulabilité excessive est apparue et a été alors responsable d'accidents hémorragiques. Dans 2 autres cas, la découverte de l'hypocoagulabilité excessive des tests biologiques a fait diminuer les doses et il n'y a eu aucun incident.
- Dans 1 cas, la malade est devenue pratiquement isocoagulable, en même temps qu'elle présentait une rechute contro-latérale de l'embolie pulmonaire pour laquelle elle était traitée.

4° Enfin, il faut noter qu'en même temps que l'héparinate de calcium un certain nombre de thérapeutiques ont été associées pour des raisons diverses : 11 malades ont reçu des *corticoïdes*, 24 des *antibiotiques per os*, et 24 des *digitaliques*. Dans aucun de ces cas, il n'a été noté d'interactions entre les différentes thérapeutiques.

5° A la fin du traitement héparinique, 75 malades ont reçu des antivitamines K. Le passage aux A.V.K. s'est fait suivant le schéma indiqué au début et il n'y a jamais eu d'incident.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Chez ces 100 malades qui ont reçu de l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée, on n'a relevé que 17 incidents, de gravité très inégale. Il est possible de classer ceux-ci en six catégories :

- hématome local ;
- hématome musculaire ;
- allergie cutanée ;
- hématurie ;
- épistaxis.

a) Hématomes locaux : 5 cas

Il s'agit d'hématomes locaux sous-cutanés importants et douloureux survenus à proximité des points d'injection de l'anticoagulant.

Dans les 5 cas, l'hématome s'est produit vers le huitième jour de traitement et, au moment de sa constitution, les tests biologiques pratiqués ont montré :

- *une fois*, un temps de Howell *quadruple* de celui du témoin ;
- *deux fois*, un temps de Howell *triple* de celui du témoin ;
- *une fois*, une hypocoagulabilité satisfaisante avec un temps de Howell *double* de celui du témoin ;
- *une fois*, une *isocoagulabilité*.

Ces 5 malades paraissaient bien équilibrés sur le plan biologique, car le dernier test pratiqué était satisfaisant. On a diminué la posologie, mais il n'a pas été nécessaire d'interrompre le traitement.

b) Hématomes musculaires : 3 cas

Il s'est agi d'hématomes musculaires importants survenus à distance des points d'injection.

Ces 3 malades, comme précédemment, paraissaient correctement équilibrés avant la constitution de cet hématome et les tests biologiques pratiqués aussitôt après leur apparition ont montré :

- *deux fois, une isocoagulabilité* des temps de Howell, malgré un temps de coagulation satisfaisant ;
- *une fois, un temps de Howell triple* de celui du témoin.

Ces hématomes ont nécessité une diminution de la posologie de l'héparinate de calcium. Un seul de ces 3 malades a eu besoin d'une petite transfusion, mais il n'a jamais été nécessaire d'arrêter le traitement.

Notons enfin qu'un de ces 3 malades a présenté, en plus de son hématome, une petite hématurie.

c) Allergie cutanée : 7 cas

Ces réactions allergiques se sont produites entre le troisième et le douzième jour du traitement suivant les malades.

Un traitement par les antihistaminiques a suffi à faire régresser l'éruption sans nécessiter de diminution de la posologie de l'héparinate de calcium.

Il faut noter qu'un de ces malades a subi une poussée évolutive d'un psoriasis préexistant. Deux malades présentaient des antécédents d'allergie. Enfin, 1 de ces 7 malades a présenté en plus une petite épistaxis.

d) Hématurie : 1 cas

Cette hématurie s'est produite au septième jour de traitement, alors que le temps de Howell immédiatement pratiqué était triple de celui du témoin. L'absence de lésion urologique a été vérifiée par les examens paracliniques appropriés.

Les doses d'héparinate de calcium ont été légèrement diminuées. L'hématurie ne s'est pas reproduite.

e) Epistaxis : 1 cas

L'absence de lésion oto-rhino-laryngologique a été affirmée. Cette épistaxis s'est produite au troisième jour du traitement avec un temps de Howell double de celui du témoin, donc une hypo-coagulabilité biologiquement satisfaisante.

Notons que ce malade a présenté en plus une discrète réaction allergique.

* *

Les incidents ou accidents notés au cours du traitement par l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée ont donc été peu nombreux et peu graves. Ils semblent s'être produits à la suite d'une modification brusque de la coagulation des malades, qu'aucun fait ne vient expliquer clairement.

Enfin, 2 malades ont cumulé deux incidents :

— un hématome musculaire au cinquième jour du traitement avec temps de Howell triple de celui du témoin, qui a entraîné une diminution de la dose d'héparinate de calcium ; mais deux jours plus tard, ce malade a présenté une petite hématurie. Son temps de Howell était encore triple de celui du témoin ;

— un autre malade a présenté une épistaxis au troisième jour de traitement avec des tests biologiques satisfaisants et une réaction allergique au douzième jour.

RESULTATS

Nous avons classé les résultats du traitement par l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée en quatre catégories :

— résultats efficaces	91 cas
— résultats douteux	3 »
— résultats inefficaces	2 »
— cas particuliers	4 »

Nous allons passer ces résultats en revue, en résumant quelques observations pour les illustrer :

a) Résultats satisfaisants : 91 cas

Ils constituent l'énorme majorité des cas, puisque leur proportion serait encore supérieure si on éliminait les cas particuliers. Nous allons envisager les résultats en fonction des affections pour lesquelles l'héparinate de calcium avait été prescrit :

• *Infarctus du myocarde :*

Le traitement s'est avéré efficace dans tous les cas traités.

Mme Jeanne L... — Malade de cinquante-huit ans, pesant 58 kg. Infarctus postérieur typique. La malade est mise à une dose probatoire d'héparinate de calcium de 0,5 ml. Un premier temps de Howell pratiqué six heures après l'injection montre une isocoagulabilité. On conserve la même posologie en attendant le second contrôle qui montre, le lendemain, une hypocoagulabilité avec un temps de Howell triple de celui du témoin. La malade est traitée par voie sous-cutanée pendant vingt jours, puis est mise aux antivitamines K.

Excellente évolution et très bonne tolérance.

- *Insuffisance coronarienne sévère :*

Trois quarts des malades ont vu leurs douleurs disparaître en quelques jours. Dans les autres cas, il a fallu recourir aux opiacés.

M. Albert R... — Coronarien de cinquante et un ans, pesant 95 kg. Malade hospitalisé pour recrudescence de ses sténocardies qui sont devenues rebelles aux dérivés nitrés. On donne au malade une dose probatoire d'héparinate de calcium de 0,9 ml. Le premier temps de Howell pratiqué est quadruple de celui du témoin et on diminue la dose de 0,1 ml. L'hypocoagulabilité du second contrôle est satisfaisante. Les crises douloureuses cèdent aussitôt et le malade est mis aux antivitamines K au huitième jour de traitement par l'héparinate de calcium.

- *Phlébites isolées :*

Les résultats sont immédiatement excellents pour ces deux malades.

- *Embolies pulmonaires :*

Dans 16 cas sur 18, le traitement a été parfaitement efficace.

Mme Marguerite D... — Malade de trente-six ans, pesant 57 kg. Embolie pulmonaire survenue dix jours après une appendicectomie. On met la malade à 0,5 ml d'héparinate de calcium. Le premier temps de Howell est double de celui du témoin, ainsi que le second. On conserve la même dose pendant quinze jours, puis on passe aux antivitamines K.

- *Régularisations de troubles du rythme :*

Dans tous les cas, l'héparinate de calcium a permis d'obtenir rapidement une hypocoagulabilité satisfaisante pour permettre de régulariser ces malades sans risque de manifestations emboliques.

Mme Andrée C... — Mitrale de quarante-sept ans en arythmie complète, commissurotomisée un an auparavant. Malade de 60 kg en tachysystolie. La malade est mise à la dose de 0,6 ml. Le premier temps de coagulation est supérieur à 30 minutes. On passe à 0,5 ml, puis à 0,4 ml et la malade peut être choquée au sixième jour d'héparinate de calcium. Elle recevra de l'héparinate de calcium pendant six jours encore.

- *Affections mitrales :*

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agissait d'affections très diverses. Dans tous les cas traités, les résultats ont été excellents.

- *Affections vasculaires périphériques :*

Les résultats ont été excellents dans tous les cas traités.

M. Roland M... — Malade de cinquante-sept ans. Diabétique, pesant 70 kg. Crampes des mollets rebelles aux traitements usuels. On met le malade à 0,7 ml d'héparinate de calcium et le premier temps de Howell est double de celui du témoin. Mêmes résultats par la suite et le malade garde la même dose de médicament pendant douze jours. Les douleurs disparaissent et on passe aux antivitamines K.

b) Résultats douteux : 4 cas

- *3 cas d'insuffisance coronarienne :*

Chez ces 3 malades, les douleurs ont été très longues à se calmer et il a été nécessaire de recourir assez souvent aux opiacés.

M. Jacques B... — Coronarien de quarante-cinq ans ayant présenté un infarctus postérieur trois ans auparavant. Recrudescence des sténocardies nécessitant l'hospitalisation. Malade de 65 kg. On met le malade à une dose probatoire de 0,6 ml. Les tests seront satisfaisants, mais à trois reprises, il faudra recourir aux opiacés.

c) Résultats inefficaces : 2 cas

Dans 2 cas seulement, le traitement par l'héparinate de calcium s'est révélé inefficace. Ce sont :

- *L'apparition d'un infarctus du myocarde sous traitement :*

Mme Gisèle E... — Coronarienne de quarante-deux ans, pesant 44 kg, mise à l'héparinate de calcium par voie sous-cutanée en raison de crises angineuses résistant aux traitements usuels et notamment à la trinitrine. On injecte une dose probatoire de 0,4 ml, conforme à la dose

classique. Le temps de Howell pratiqué à la sixième heure montre une isocoagulabilité. On injecte une deuxième dose identique et le temps de Howell pratiqué le lendemain du début du traitement montre de nouveau une isocoagulabilité. On pratique aussitôt un temps de coagulation qui est *supérieur à 30 minutes*. On conserve la même posologie et, au troisième jour de traitement, un infarctus postérieur typique apparaît. On passe à l'héparine intra-veineuse.

• *Rechute contro-latérale d'une embolie pulmonaire :*

Mme Sylvia E... — Malade de quarante ans, pesant 65 kg. Embolie pulmonaire survenue après une immobilisation pour fracture de jambe. Mise au traitement par l'héparinate de calcium avec un excellent résultat clinique et biologique. Au dixième jour de traitement, apparition subite d'une petite embolie pulmonaire de l'autre côté. Les tests immédiatement pratiqués montrent un temps de Howell devenu subitement limité (2 mn 45-3 mn 15). On augmente les doses d'héparinate de calcium avec succès.

d) Cas particuliers

Nous avons rangé dans cette catégorie les malades qui échappaient au classement précédent pour des raisons diverses :

— Malade traité moins de quarante-huit heures avec un diagnostic d'infarctus du myocarde. Le diagnostic a été redressé le lendemain : il s'agissait en fait d'une péricardite. Les deux injections d'héparinate de calcium n'ont d'ailleurs eu aucun effet sur l'évolution.

— Abandon rapide de l'héparinate de calcium au profit de l'héparine veineuse en raison de la nécessité d'administrer de fortes doses d'antibiotiques chez une malade atteinte d'embolie pulmonaire septique du post-abortum.

— Décès au troisième jour d'un malade atteint d'infarctus du myocarde postérieur, par fibrillation ventriculaire. Le décès était le résultat d'un trouble du rythme ; il semble qu'on ne puisse, dans ce cas, conclure en ce qui concerne l'action de l'héparinate de calcium chez ce malade.

— Evocation d'un syndrome de Dressler en raison de douleur et d'un petit choc passager avec fébricule au quinzième jour de traitement d'un malade -atteint d'infarctus postéro-latéral traité depuis six jours.

* *

On peut donc retenir que les résultats du traitement par l'héparinate de calcium sous-cutané chez ces 100 malades a été excellent. Si l'on excepte les cas particuliers, c'est à un pourcentage de 95 % de bons résultats qu'on est arrivé.

CONCLUSION

L'étude de ces 100 dossiers de malades traités par l'héparinate de calcium administré par la voie sous-cutanée nous a permis de tirer quelques conclusions.

Nous avons dit quelle était l'importance d'un traitement anti-coagulant sûr, efficace et maniable en raison de la fréquence de la maladie thrombo-embolique. L'héparinate de calcium nous paraît particulièrement intéressant à de nombreux titres :

1° *Sa facilité d'administration* tout d'abord, sur laquelle nous ne reviendrons pas.

2° *La constance de l'hypocoagulabilité* obtenue après la nécessaire et courte période de mise en route du traitement. Nous avons noté au passage quelques remarques au sujet de la dose probatoire et surtout de l'importance du second contrôle biologique.

3° *L'excellente tolérance* du médicament, puisque le nombre des incidents a été faible et qu'ils n'ont jamais été graves.

4° *Les excellents résultats cliniques* enfin, que nous avons détaillé plus haut.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DI MATTEO

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROBERT MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- BRYON (P.A.), THOUVEREZ (J.P.), EVREUX (J.C.) et al. — L'héparinothérapie par voie sous-cutanée en cardiologie. (*Cahiers Méd.*, Lyon, 1968.)
- DI MATTÉO (J.), PICARD (R.), CORNU (P.) et al. — Intérêt et conduite pratique des traitements anticoagulants par héparinate de calcium concentré par voie sous-cutanée.
- LARCAN (A.), STREIFF (F.). — Renouveau de l'héparinothérapie. Héparine sous-cutanée.
- RABY (C.). — L'héparinothérapie contrôlée.
- RAYNAUD (R.), BROCHIER (M.). — L'héparinothérapie par voie sous-cutanée.
- VIGNE (J.V.), LECHAT (S.), PATTIN, PICARD (P.). — Utilisation d'un héparinate de calcium par voie trans-cutanée.
- WAREMBOURG (H.), BERTRAND (M.). — Héparinothérapie sous-cutanée.

